

衛生福利部食品藥物管理署 書函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：黃暉涵

聯絡電話：(02)2787-7475

傳真：(02)2653-2073

電子信箱：life0927@fda.gov.tw

受文者：中華民國藥師公會全國聯合會

發文日期：中華民國109年6月10日

發文字號：FDA藥字第1091406025號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：「Brivudine及fluoropyrimidine類藥品安全資訊風險溝
通表」業已發布於本署網站，請查照並轉知所屬會員。

說明：

一、請貴會轉知所屬會員有關旨揭「藥品安全資訊風險溝
通表」之藥品安全資訊，以保障病人用藥安全。

二、有關「藥品安全資訊風險溝通表」可至本署網站

(<http://www.fda.gov.tw>)「首頁」>「業務專區」>「
藥品」>「藥品上市後監控/藥害救濟」>「藥品安全資
訊」下載。

正本：中華民國藥劑生公會全國聯合會、中華民國基層醫療協會、台灣製藥工業同業公
會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣感染症醫學會、中華民國血液
病學會、中華民國免疫學會、台灣家庭醫學醫學會、臺灣外科醫學會、台灣消化
系醫學會、中華民國癌症醫學會、台灣肺癌學會、中華民國大腸直腸外科醫學
會、台灣婦癌醫學會、台灣臨床腫瘤醫學會、中華民國醫師公會全國聯合會、中
華民國藥師公會全國聯合會、台灣社區醫院協會、台灣醫院協會、台灣藥物臨床
研究協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、台灣研發型
生技新藥發展協會、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會、中華民國西藥代理商
業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣內
科醫學會、社團法人臺灣臨床藥學會

副本：衛生福利部中央健康保險署、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人藥害救濟基金

會 2020/06/10 文章
電 18:39:54
交 換



裝

訂



線

Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品安全資訊風險溝通表

日期：109/6

藥品成分	Brivudine 及 fluoropyrimidine 類藥品 (fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine)
藥品名稱及許可證字號	衛生福利部目前尚未核准含 brivudine 成分藥品製劑許可證；衛生福利部核准含 fluorouracil 成分藥品製劑許可證共 9 張；含 capecitabine 成分藥品製劑許可證共 7 張；含 tegafur 成分藥品製劑許可證共 11 張；含 flucytosine 成分藥品製劑許可證共 1 張。 查詢網址： https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001.aspx
適應症	Fluorouracil、Capecitabine、Tegafur：癌症治療（詳如附表）。 Flucytosine：白色黴菌病、黴菌性肺炎及產色黴菌病。
藥理作用機轉	Brivudine 為胸腺嘧啶核苷類似物 (thymidine analogue)，能嵌入病毒的 DNA，阻斷 DNA 聚合酶 (DNA polymerase) 作用，進而抑制病毒的複製達到抗病毒之效。 Fluorouracil 是一種抗腫瘤、抗代謝物，構造近似於 pyrimidine。Fluorouracil 本身並無活性，經細胞內轉換成兩種活性代謝物 (FdUMP 及 FUTP)，FdUMP 能抑制 thymidylate synthetase，干擾 DNA 的合成；而 FUTP 能嵌入 RNA，從而干擾 RNA 和蛋白質的合成。 Capecitabine 及 tegafur 為 fluorouracil 之前驅藥物，經人體代謝後會轉換成為 fluorouracil；而 flucytosine 具選擇毒性，主要經真菌細胞代謝後轉換為 fluorouracil，進而抑制真菌的 DNA 和 RNA 合成。
訊息緣由	2020/5/12 歐盟 EMA 發布安全資訊，含 brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品若投予時間相近，兩者間的交互作用潛在發生致命性毒性的風險。 網址： https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/brivudine-potentially-fatal-toxicity-fluoropyrimidines-if-administered-shortly-same-time-brivudine
藥品安全有關資訊分析及描述	<ol style="list-style-type: none"> 1. Brivudine 成分藥品之主要代謝物 bromovinyl uracil 會抑制代謝 fluoropyrimidine 類藥品 (例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine) 之酵素 - dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)，導致體內 fluoropyrimidine 類藥品的血中濃度上升。此交互作用可能增加 fluoropyrimidine 類藥品的毒性，且潛在致命風險。 2. Brivudine 成分藥品治療結束後至少須等待 4 週才能開始使用 fluoropyrimidine 類藥品進行治療。在許多案例中，因沒有遵循至少 4 週的等待期 (例如在 fluorouracil 兩次療程間隔中穿插使用 brivudine) 而導致死亡。 3. 有鑑於上述風險，歐盟 EMA 將加強風險管控措施，包含發送致

	<p>醫療人員信函，以及修訂仿單禁忌症、產品使用說明和產品外包裝標示，且提供病人警示小卡和處方醫師檢查清單（prescriber checklist），強化醫療人員和民眾對於該風險之警覺。</p>
<p>食品藥物管理署 風險溝通說明</p>	<p>◎<u>食品藥物管理署說明：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 經查，我國核准 fluoropyrimidines 類藥品許可證共 28 張（含 fluorouracil 成分藥品許可證共 9 張、capecitabine 成分藥品許可證共 7 張、tegafur 成分藥品許可證共 11 張、flucytosine 成分藥品許可證共 1 張）；我國目前尚未核准含 brivudine 成分藥品許可證。 2. 次查，fluoropyrimidines 類藥品僅 capecitabine 成分藥品於中文仿單「禁忌」處刊載「正在使用 sorivudine 或其化學類似物(如 brivudine)治療」；於「與其它藥品的交互作用及其它形式的交互作用」處刊載「Sorivudine 及其類似物：曾有報導 sorivudine 和 5-FU 間有 臨床上具意義的藥物-藥物交互作用，是導因於 sorivudine 抑制 dihydropyrimidine dehydrogenase 的活性。此交互作用導致 fluoropyrimidine 的毒性增加而具潛在致命性，因此，Xeloda 不可與 sorivudine 或其化學類似物併用，例如 brivudine。在結束使用 sorivudine 或其化學類似物(例如 brivudine)和開始使用 Xeloda 治療之間，必須至少要有 4 星期的等待期」，其餘 fluoropyrimidines 類藥品皆未刊載與 brivudine 交互作用風險之相關安全資訊。 3. 本署現正評估是否針對含該成分藥品採取進一步風險管控措施。 <p>◎<u>醫療人員應注意事項：</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brivudine 成分藥品與 fluoropyrimidine 類藥品間的交互作用結果可能潛在致死風險，故 brivudine 不應使用於近期曾接受、現正接受或 4 週內預計接受 fluorouracil（含局部使用劑型）、capecitabine、tegafur、flucytosine 或是含上述成分之複方產品治療的病人。 2. 處方 fluoropyrimidine 類藥品（例如 fluorouracil、capecitabine、tegafur、flucytosine）前，建議確認病人是否有使用 brivudine 成分藥品。 3. 此外，DPD 酵素缺乏或 DPD 活性部分缺乏者，使用 fluoropyrimidine 類藥品亦潛在發生嚴重不良反應之風險，應密切注意使用該類藥品的病人是否出現嚴重不良反應的症狀或徵候，並提醒病人若出現不適症狀應儘速回診。

◎ 病人應注意事項：

1. 就醫時應主動告知醫療人員自身病史及是否併用其他藥品，醫師將進一步評估您的用藥。
2. 若服藥期間出現任何不適症狀，如：嚴重腹瀉、口腔發炎等，應儘速回診。
3. 若您對用藥有任何疑問請諮詢醫療人員，切勿於諮詢醫療人員前自行停藥。

醫療人員或病人懷疑因為使用（服用）藥品導致不良反應發生時，請立即通報給衛生福利部所建置之全國藥物不良反應通報中心，並副知所屬廠商，藥物不良反應通報專線 02-2396-0100，網站：<https://adr.fda.gov.tw>；衛生福利部食品藥物管理署獲知藥品安全訊息時，均會蒐集彙整相關資料進行評估，並對於新增之藥品風險採取對應之風險管控措施。

附表 Fluorouracil、capecitabine 及 tegafur 之適應症

成分	適應症
Fluorouracil	消化器癌（如胃癌、直腸癌、結腸癌）、肺癌、乳癌病狀之緩解。
Capecitabine	<ol style="list-style-type: none"> 1. 乳癌： Capecitabine 與 docetaxel 併用於治療對 anthracycline 化學治療無效之局部晚期或轉移性乳癌病患。Capecitabine 亦可單獨用於對紫杉醇（taxane）及 anthracycline 化學治療無效，或無法使用 anthracycline 治療之局部晚期或轉移性乳癌病患。 2. 結腸癌或大腸（結腸直腸）癌： Capecitabine 可作為第三期結腸癌患者手術後的輔助性療法。Capecitabine 可治療轉移性大腸（結腸直腸）癌病患。 3. 胃癌： Capecitabine 合併 platinum 可使用於晚期胃癌之第一線治療。
Tegafur	消化系統之癌症（胃癌、膽道癌、脾臟癌、結腸癌、直腸癌）、乳癌、肺癌、頭頸部癌（食道癌、頸部癌）症狀之緩解。
Tegafur / Uracil	胃癌、大腸（結腸直腸）癌、乳癌、與 cisplatin 併用治療轉移及末期肺癌、頭頸部癌、用於病理分期 T2 之第一期 B 肺腺癌病人手術後輔助治療。
Tegafur / Gimeracil / Oteracil potassium (衛署藥輸字第 025242 號)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 胃癌： <ul style="list-style-type: none"> • 胃癌術後輔助性化療，TS-1 用於罹患 TNM STAGE II (排除 T1)，IIIA 或 IIIB 胃癌且接受過胃癌根治性手術之成年患者。 • TS-1 適用於治療無法切除之晚期胃癌。 2. 胰臟癌： TS-1 適用於治療局部晚期或轉移性胰臟癌患者。 3. 大腸直腸癌： TS-1 與 Irinotecan 合併使用於已使用含有 Oxaliplatin 化學療法失敗之轉移性大腸直腸癌患者。 4. 晚期非小細胞肺癌： TS-1 適用於對含鉑之化學療法治療失敗的局部晚期或轉移性之非小細胞肺癌。